

Complicaciones psiquiátricas del uso de cannabis

Adriana Verónica Bulacia

*Médica Psiquiatra, División Toxicología, Hospital Juan A. Fernández
Docente adscripta del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA
E-mail: adrianabulacia@gmail.com*

Introducción

Los cannabinoides naturales y sintéticos (marihuana, spice, medicamentos) actúan sobre el sistema endocannabinoide que integra y modula un amplio rango de procesos fisiológicos incluyendo motivación, recompensa, homeostasis emocional, dolor, aprendizaje y memoria (1).

Desde el punto de vista psiquiátrico se destacan dos derivados con funcionalidad opuesta: el Δ^9 tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El THC es res-

ponsable de los efectos psíquicos buscados, es ansiogénico, pro-psicótico y empeora la cognición. El cannabidiol mejora la cognición, es ansiolítico y antipsicótico (2), compensaría los efectos del THC.

Un dato relevante para considerar los resultados de investigaciones pasadas y las complicaciones clínicas es que la proporción de THC subió del 4 al 12-14% en los preparados actuales con respecto a 20 años atrás.

Resumen

Los cannabinoides naturales y sintéticos modifican la actividad moduladora del sistema endocannabinoide. Se analizan las complicaciones psiquiátricas inducidas por cannabis, es decir aquellas que se inician con la intoxicación pero persisten más allá de la eliminación de la droga (trastornos cognitivo, psicótico y de ansiedad) y el desarrollo de la conducta adictiva. La adolescencia es el período de mayor vulnerabilidad para el impacto cognitivo. La psicosis inducida por cannabis se ha relacionado con consumo de alta concentración de tetrahidrocannabinol y con rasgos de personalidad de ansiedad y somatizaciones. La incidencia de ansiedad se relaciona con el efecto cannabinoide pero aún más con cambios neurobiológicos de la adicción.

Palabras clave: Cannabis - Adicción - Cognición - Psicosis - Ansiedad

PSYCHIATRIC COMPLICATIONS OF CANNABIS USE

Abstract

Natural and synthetic cannabinoids modify the modulatory activity of the endocannabinoid system. Psychiatric complications induced by cannabis are analyzed, i.e. those that start with intoxication but persist beyond the removal of the drug (cognitive, psychotic and anxiety disorders) and the development of addictive behavior. Adolescence is the period of greatest vulnerability to cognitive impact. Cannabis-induced psychosis has been linked to consumption of high concentration of tetrahydrocannabinol and personality traits of anxiety and somatization. The incidence of anxiety is related to the cannabinoid effect but even more with neurobiological changes of addiction.

Keywords: Cannabis - Addiction - Cognition - Psychosis - Anxiety

En este artículo revisaremos las complicaciones psiquiátricas de los cannabinoides. Incluimos los trastornos inducidos (cognitivo, psicótico y ansiedad/depresión) es decir, las manifestaciones psicopatológicas que persisten más allá de la intoxicación como así también el desarrollo de conductas adictivas.

El trastorno por consumo de cannabis

Las chances estimadas de desarrollar adicción al cannabis después de experimentar es 8.9%, más bajo que cocaína (20.9%) o alcohol (22.7%) (3).

Además de los efectos psíquicos sobre la percepción o el ánimo buscados, todas las sustancias psicoactivas tienen propiedades de refuerzo. Al principio se tiende a re-experimentar por el efecto gratificante (refuerzo positivo) y con el tiempo, para aliviar el malestar de su privación (refuerzo negativo) determinando el pasaje del uso voluntario al uso compulsivo. El uso crónico de estas sustancias, incluido el cannabis, genera cambios neuroplásticos persistentes en diferentes circuitos cerebrales, que subyacen a la conducta adictiva incluyendo el craving o deseo irresistible, el consumo a pesar del daño y la persistente vulnerabilidad a la recaída. Estos cambios ocurren en el sistema cerebral de recompensa (SCR), en el sistema de respuesta al estrés (SRE) y en el de toma de decisiones (STD) (4).

El SCR es activado por reforzadores motivacionales naturales (comida, sexo, etc.) y por las sustancias de abuso. El cannabis lo produce mediante el aumento del firing neuronal dopaminérgico en área tegmental ventral, no por activación directa como la cocaína, sino por agonismo CB1 en el sistema opioide que integra y modula esta red. También incrementa el firing noradrenérgico en áreas de relevancia comportamental, contribuyendo a cierto efecto aversivo que limitaría el consumo.

Crónicamente se constata incremento de los niveles de CRF (factor liberador de corticotrofina) en la amígdala cerebral, relacionado con respuesta alterada al estrés y abstinencia. Asimismo los cannabinoides exógenos reducen la disponibilidad de receptores CB1 y aumentan el clearance enzimático del endocannabinoide anandamida. Su déficit se asocia a malestar emocional y trastornos del sueño (5).

Las modificaciones también afectan a circuitos relacionados con la toma de decisiones. Los estudios de corteza prefrontal dorsolateral y orbitofrontal evidencian con frecuencia déficits, que determinan un debilitamiento de la voluntad para resistir el consumo (6).

El estudio de los cambios neurobiológicos y su grado de reversibilidad permite comprender la persistencia de la conducta adictiva y la vulnerabilidad a la recaída.

Por otra parte, el usuario crónico severo tiene reducida la respuesta motivacional a estímulos naturales, traduciéndose en falta de gratificación e interés en actividades de la vida cotidiana, conservándose la respuesta para drogas de abuso. Este problema obedecería a cambios en la neurotransmisión dopaminérgica (sensibilidad disminuida en RD2 y aumentada en los RD1) (7) y al detrimento del funcionamiento endocannabinoide (reducción de CB1 y anandamida). Podría

corresponder a lo que se conoce como síndrome amotivacional que fue descrito (McGlothlin, 1968) como apatía y déficits cognitivos (concentración, seguimiento de rutinas y gestión de material nuevo) (8).

Trastornos cognitivos

Distintos trabajos verifican en la intoxicación, alteraciones en funciones ejecutivas, atención, memoria de trabajo y habilidades motoras y verbales; son dosis dependiente y remiten en la abstinencia mayor a un mes. El THC altera la plasticidad neuronal (fenómenos de LTP y LTD) y disminuye la liberación de acetilcolina en hipocampo (9). Altos niveles de cannabidiol serían protectivos. La disfunción persistente tiene relación con la cantidad y frecuencia del consumo, el tiempo de abstinencia, y la edad de inicio.

Estudios de neuroimágenes encuentran diferencias estructurales entre usuarios de cannabis y controles en áreas temporal medial, frontal y cerebelo, pero carecen de correlación neuropsicológica o diferenciación por cantidad y frecuencia de consumo. La reducción del volumen hipocampal se relaciona más con la intensidad del consumo que con la edad (10).

Hay evidencias de alteración funcional de la conectividad especialmente en hipocampo y circuito fronto-temporal.

Se ha establecido la relación del impacto cognitivo del cannabis con el estado de maduración cerebral, siendo la adolescencia el período de mayor vulnerabilidad. Los cannabinoides exógenos tendrían efectos disruptivos en los procesos de neurodesarrollo (poda y mielinización), donde el sistema endocannabinoide tiene un importante papel.

El estudio de la cohorte de Dunedin (11) con 1037 sujetos seguidos desde el nacimiento hasta los 38 años, con evaluaciones cognitivas al inicio y al final del seguimiento, halló declinación cognitiva persistente en aquellas personas que iniciaron consumo intenso en la adolescencia.

En sentido inverso, la reducción en la corteza orbitofrontal a los 12 años es factor predictivo de adicción a cannabis a los 16 años (12).

Psicosis inducida por cannabis (PIC)

Se acuerda históricamente en la existencia de una forma transitoria de psicosis, conceptualizada como reacción cerebral. El episodio es agudo, de inicio durante la intoxicación y persistencia luego de la eliminación de la droga. Remite en menos de un mes. El uso diario de cannabis duplica el riesgo de su ocurrencia.

La administración de Δ^9 THC a voluntarios sanos indujo una reacción paranoide esquizofrenia-like, dosis dependiente, de resolución rápida con la eliminación (13). El efecto pro-psicótico del THC puede originarse en una sobre estimulación CB1 en el estriado y en la interacción de los sistemas endocannabinoide y dopaminérgico. Estos hallazgos confirman que el THC puede inducir reacciones psicóticas transitorias en sujetos sin enfermedad psiquiátrica (14).

Los pacientes con PIC tienen un perfil más “neurótico”, con somatizaciones, síntomas obsesivo-compulsivos, susceptibilidad interpersonal, depresión, ansiedad y fobias, en comparación con la esquizofrenia, y con mayor conservación de la conciencia de enfermedad. La psicosis se debería a la interacción sustancia-rasgos de personalidad (15). La administración endovenosa de Δ^9 THC permitió identificar los mecanismos cognitivos que llevan a la paranoia encontrando que el THC dispara pensamientos paranoides en sujetos vulnerables y que éstos surgen a partir de afecto negativo (ansiedad, preocupación, pensamientos negativos sobre el yo) y experiencias anómalas (16).

Las investigaciones para diferenciar la PIC de la esquizofrenia se orientan a la identificación de endofenotipos. Se determinó que la inhibición del prepulso se encuentra afectada en los pacientes con PIC, pero sólo a los 30ms y no a los 120ms como ocurre en la esquizofrenia y familiares (17).

Se han reportado casos de PIC por formulaciones para vía oral (pastillas, panificados y bebidas). Las diferencias farmacocinéticas en el inicio de los efectos por vía oral (1-3 horas), la existencia de un metabolito (11-OH-TH de mayor eficacia CB1 y la eliminación más lenta, aumentarían la probabilidad de ocurrencia de psicosis (18). También emergen reportes de PIC por preparados de aceites o ceras con alta concentración de THC (90%) que se inhalan en pipas de vidrio. Dos casos experimentaron síntomas positivos, confusión, agitación y catatonía (19).

Ansiedad y depresión

El sistema endocannabinoide participa en la integración de la percepción de estímulos externos (input sensorial) e internos (endócrinos, parácrinos, metabólicos y neuronales) y la activación de respuestas autonómicas, hormonales y conductuales de miedo, ansiedad y estrés, permitiendo la adaptación del organismo a su cambiante entorno. Recientemente se han descifrado los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a este proceso.

El efecto de los cannabinoides puede ser ansiolítico a dosis bajas y ansiogénico a dosis altas. Puede variar según la composición de los distintos cannabinoides (THC/CBD) (20). Estudios preclínicos y clínicos determinan que el detrimento de la señalización CB1 se relaciona con ansiedad y depresión, pudiendo ocurrir por antagonistas como el rimonabant (que fue retirado del mercado por ocurrencia de depresión en pacientes tratados por obesidad) o por down-regulation en el usuario crónico de cannabis (21).

La evidencia epidemiológica indica una posible asociación entre dependencia al cannabis y trastornos de ansiedad y depresión (22). El hecho de que la asociación se haya establecido para adicción y no para el uso de cannabis implica que no sólo estaría involucrado el sistema endocannabinoide, sino otros componentes del sistema de respuesta al estrés (noradrenalina, CRF, cortisol) que se han establecido como cambios neurobiológicos centrales de la dependencia de sustancias.

Conclusiones

El uso de cannabis puede pasar del uso voluntario al compulsivo a partir de sus efectos en los circuitos relacionados con la adicción y la motivación. El cannabis tiene impacto sobre el aprendizaje y la memoria dado que interfiere en la plasticidad neuronal. La adolescencia es el período de mayor vulnerabilidad para el impacto cognitivo. La psicosis inducida por cannabis se ha relacionado con consumo de dosis grandes, alta concentración de tetrahidrocannabinol y con rasgos de personalidad de ansiedad, somatizaciones y fobia. Puede ser desencadenada experimentalmente en sujetos sanos. La incidencia de ansiedad se relaciona con el efecto cannabinoide pero aún más con cambios neurobiológicos de la adicción.

Conflictos de intereses

El autor no declara conflictos de intereses ■

Referencias bibliográficas

1. Parsons LH, Hurd YL. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2015 Oct; 16(10):579-94.
2. Bhattacharyya S. Opposite Effects of D-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35, 764-774.
3. National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 2011; 115, 120-130.
4. Koob, G. F. & Volkow, N. D. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35, 217-238.
5. Curran H. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2016 May; 17(5):293-306.
6. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci. Rev* 2005 Nov; 8(11):1458-63.
7. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology.* 2009; 56 Suppl 1:18-31.
8. Volkow N. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including cognition, motivation, and psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73(3):292-297.
9. Haj-Dahmane S. Regulation of plasticity of glutamate synapses by endocannabinoids and the cyclic-AMP/protein kinase A pathway in midbrain dopamine neurons. *J Physiol* 2010; 588.14:2589-2604.
10. Lorenzetti, V. The association between regular cannabis exposure and alterations of human Brain morphology: an updated review of the literature. *Curr. Pharm. Des* 2014; 20,2138-2167.
11. Meier, M.H Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2012; 109,E2657-E2664.
12. Cheetham, A. Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: a 4-year longitudinal and prospective study. *Biol. Psychiatry* 2012; 71,684-692.
13. D'Souza DC. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29(8):1558-1572.
14. Morrison PD, The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med.* 2009 Oct; 39(10):1607-16.
15. Rubio G, Psychopathologic differences between cannabis-induced psychoses and recent-onset primary psychoses with abuse of cannabis. *Comprehensive Psychiatry* 2012; 53:1063-1070.
16. Freeman D. How Cannabis Causes Paranoia: Using the Intravenous Administration of Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) to Identify Key Cognitive Mechanisms Leading to Paranoia. *Schizophrenia Bulletin* 2015; vol. 41 no. 2 pp. 391-399.
17. Winton-Brown T. Sensorimotor gating, cannabis use and the risk of psychosis *Schizophrenia Research* 2015; 164: 21-27.
18. Hudak M. Edible Cannabis-Induced Psychosis: Intoxication and Beyond. *Am J Psychiatry* 2015 sep; 172:911-912.
19. Pierre J. Cannabis-induced psychosis associated with high potency "wax dabs". *Schizophrenia Research* 2016; 172:211-212.
20. Moreira FA1, Lutz B. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict Biol.* 2008 Jun; 13(2):196-212.
21. Lutz B. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nat Rev Neurosci.* 2015 Dec; 16(12):705-18.
22. Zvolensky M. Lifetime associations between cannabis, use, abuse, and dependence and panic attacks in a representative sample. *Journal of Psychiatric Research* 2006; 40:477-486.